

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Juni 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/051376 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/352**,  
31/4164, 31/44, 31/38, C07D 493/08 // (C07D 493/08,  
311:00, 307:00)

(74) **Anwalt: BULLING, Alexander**; Dreiss, Fuhlendorf,  
Steimle & Becker, Gerokstrasse 1, 70188 Stuttgart (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013332

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. November 2004 (24.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) **Angaben zur Priorität:**  
103 56 406.3 26. November 2003 (26.11.2003) DE  
103 61 248.3 19. Dezember 2003 (19.12.2003) DE

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BIOFRONTERA DISCOVERY GMBH** [DE/DE];  
Waldhoferstrasse 104, 69123 Heidelberg (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **HANSSKE, Friedrich** [DE/DE]; Jahnstrasse 32b, 69493 Hirschberg (DE). **PAULULAT, Thomas** [DE/DE]; Burgunderweg 8, 69198 Schriesheim (DE). **GERLITZ, Martin** [DE/DE]; Auf der Bach 25A, 64665 Alsbach-Hähnlein (DE). **GRÜN-WOLLNY, Iris** [DE/DE]; Hölderlinstrasse 8, 35415 Pohlheim (DE).

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** MEDICAMENTS CONTAINING COLLYBOLIDES

(54) **Bezeichnung:** ARZNEIMITTEL ENTHALTEND COLLYBOLIDE

(57) **Abstract:** The invention relates to medicaments containing collybolides or salts thereof, to novel collybolides and to the use thereof for preventing and treating diseases in which a calcium channel is inhibited or modulated.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Collybolide, oder deren Salze, neue Collybolide und deren Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Calcium Kanal inhibiert oder moduliert wird.



WO 2005/051376 A1

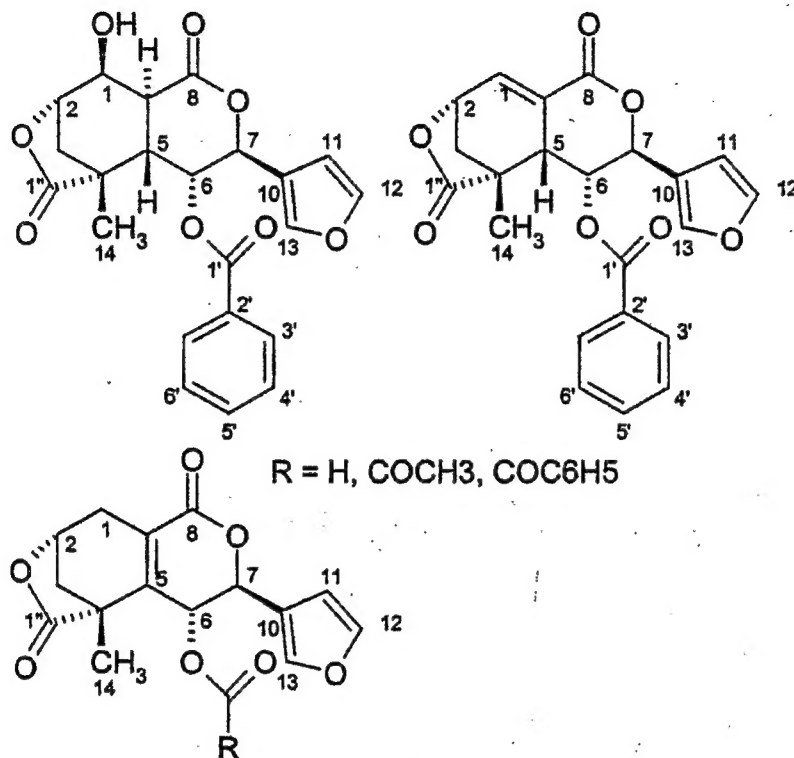
**Titel:        Arzneimittel enthaltend Collybolide**

### **Beschreibung**

Die Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Collybolide, oder deren Salze, neue Collybolide und deren Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Calcium Ionenkanäle moduliert oder inhibiert werden.

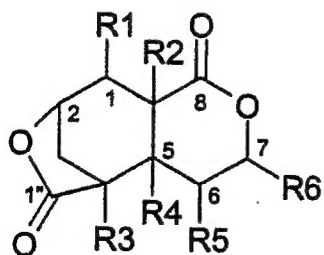
Einige Collybolide sind aus dem Stand der Technik bekannt. In Tetrahedron 30 (1974) 1327-1336 wird die Struktur des Collybolids samt Stereoisomere (Iso-, Epi-) spektroskopisch aufgeklärt. In Chem. Comm. (1970) 1722 wird die Struktur von Isocollybolid aufgeklärt.

In Phytochemistry 25 (1986) wird die Isolation und strukturelle Aufklärung von Desoxycollybolidol beschrieben. In Tetrahedron 57(2001) 2791-2798 werden 5 neue Collybolid-verwandte Strukturen vorgestellt und deren Struktur spektroskopisch aufgeklärt:



Überraschenderweise wurde gefunden, dass Collybolide potente Arzneimittel darstellen.

Die Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Collybolide der allgemeinen Formel I:



wobei

R1 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR11, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR11, NH<sub>2</sub>, NHR11, NR11R12, Halogen, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R13,

R2 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR21, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, Halogen, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R23,

R1 und R2 gemeinsam eine Bindung sein können,

R3 CH<sub>3</sub>,

R4 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR41, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR41, NH<sub>2</sub>, NHR41, NR41R42, Halogen,

R2 und R4 gemeinsam eine Bindung sein können,

R5 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR51, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR51, NH<sub>2</sub>, NHR51, NR51R52, Halogen, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R53,

R4 und R5 gemeinsam eine Bindung sein können,

R6 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR61, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR61, NH<sub>2</sub>, NHR61, NR61R62, Halogen, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- Heterocycloalkyl, Aryl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,

R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>51</sub>, R<sub>52</sub>, R<sub>61</sub>,  
R<sub>62</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylhydroxy,

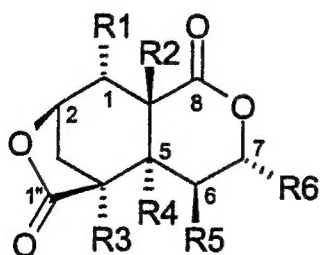
R<sub>13</sub>, R<sub>23</sub> und R<sub>53</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>- Alkylhydroxy, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,  
Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

X unabhängig voneinander in verschiedenen Resten O oder  
S,

Y unabhängig voneinander in verschiedenen Resten O, NH  
oder eine Bindung,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren  
physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger  
und Hilfsstoffen.

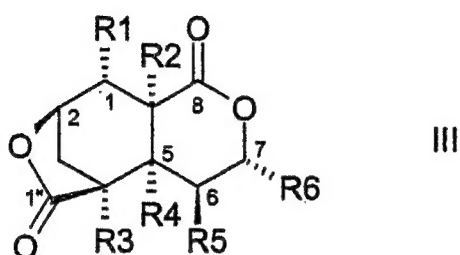
Bevorzugt sind Arzneimittel enthaltend Verbindungen der  
Formel II



II

wobei die Bedeutung der Reste R1-R62 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel III



wobei die Bedeutung der Reste R1-R62 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind weiterhin Arzneimittel wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

R1 Wasserstoff, OH,

R2 Wasserstoff, OH,

R1 und R2 gemeinsam eine Bindung sein können,

R4 Wasserstoff,

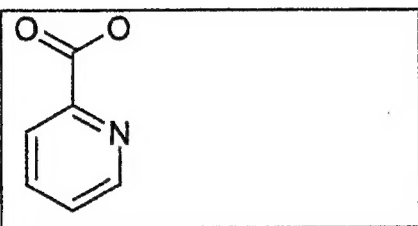
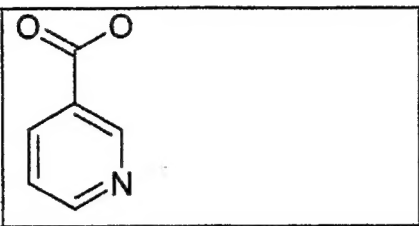
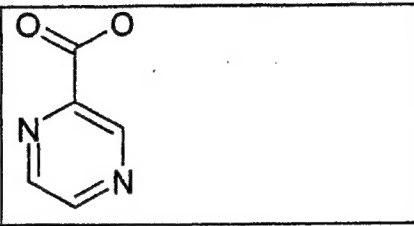
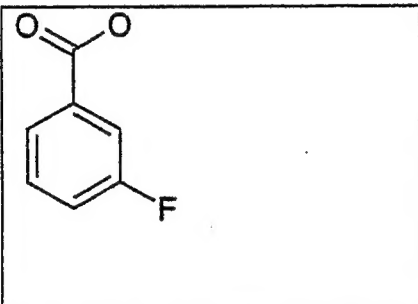
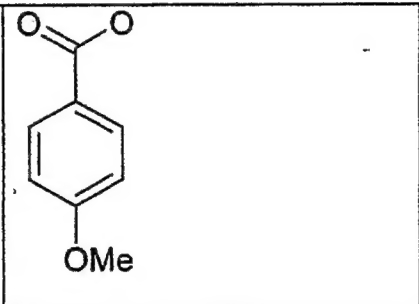
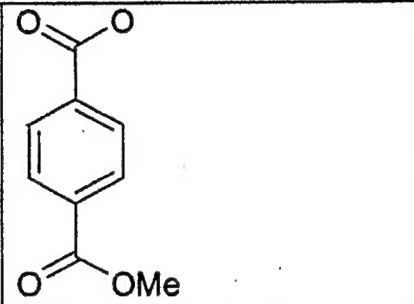
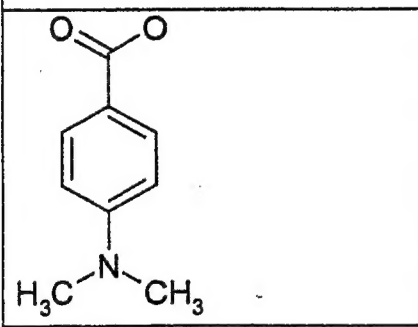
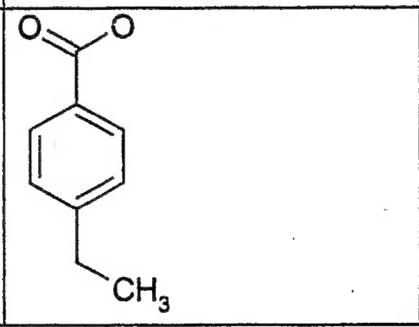
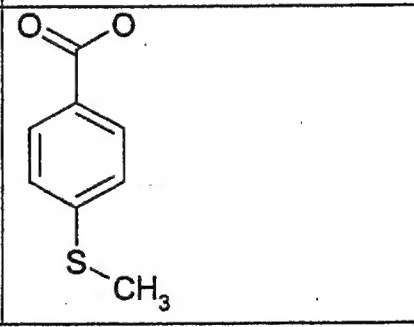
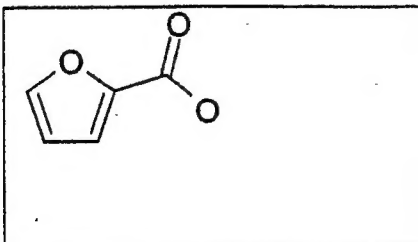
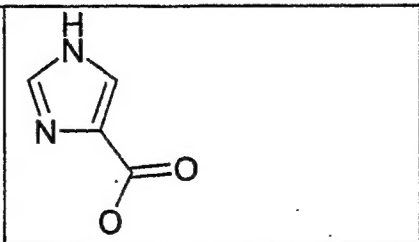
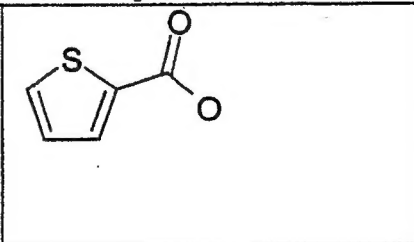
R2 und R4 gemeinsam eine Bindung sein können,

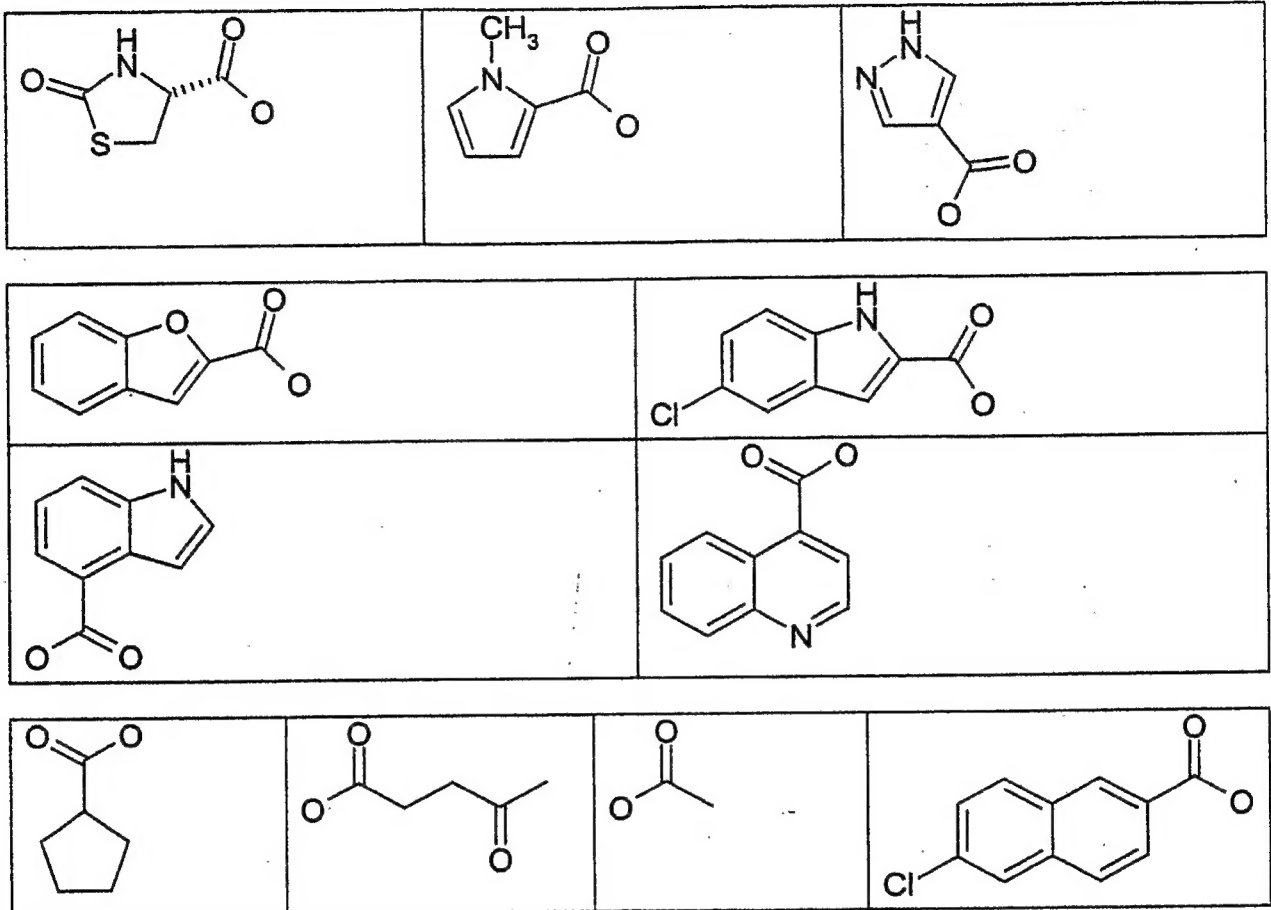
R5 Wasserstoff, OH, O(CO)R53,

R6 Furan,

R53 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocycloalkyl

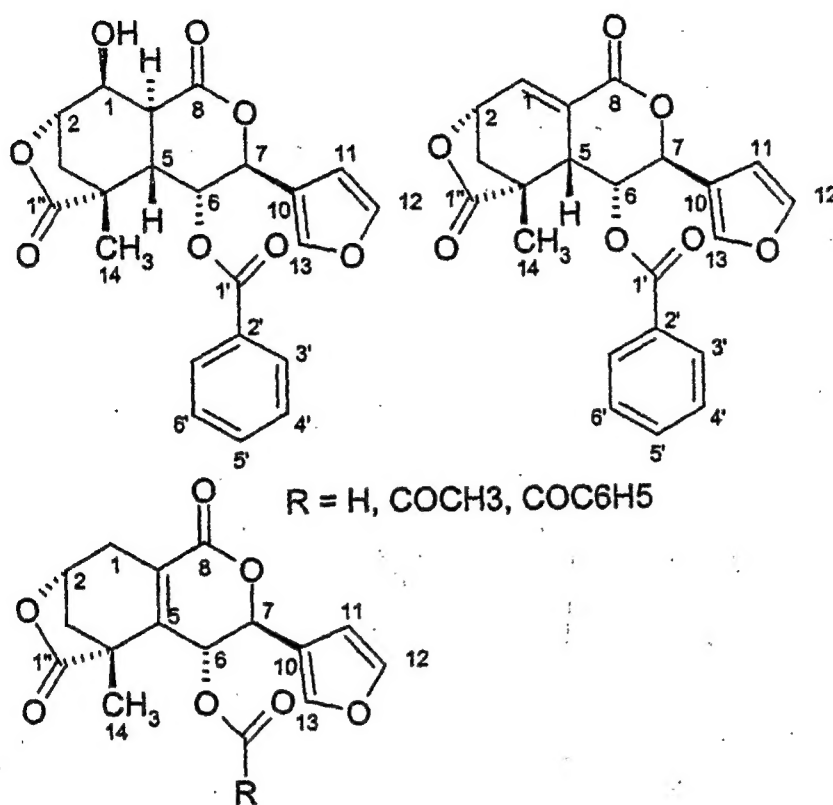
Besonders bevorzugte Reste für R5 sind neben OH und O(CO)Phenyl folgende Reste:

 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccccn2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccncc2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccncc2</chem>
 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2cccc(F)c2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccc(OC)cc2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccc(cc2)C(=O)OC</chem>
 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccc(N(C)C)cc2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccc(CC)cc2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccc(SC)cc2</chem>
 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccoc2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2c[nH]cn2</chem>	 <chem>O=C(OC1=CC=CC=C1)c2ccsc2</chem>



Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen die einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal hemmen, insbesondere Nifedipin, Verapamil, Diltiazem.

Die Erfindung betrifft zudem neue Verbindungen, der oben genannten Formeln I, II, und III mit den dazugehörigen Restebedeutungen unter der Voraussetzung, dass die Verbindung nicht Collybolid, Isocollybolid, Epicollybolid, Desoxycollybolidol oder eine der folgenden Verbindungen ist:



Bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Hydroxycollybolid, 9-Hydroxycollybolid, Collybolid-5, 9-en, Collybolid-1, 9-en, Verbindungen isolierbar aus *Collybia maculata* und mit einem der folgenden Massenspektren:

Experiment	m/z
EI <sup>+</sup>	104.79, 122.01, 196.08, 274.12, 292.13.
TOF MS ES <sup>+</sup>	130.21, 224.19, 245.18,
TOF MS ES <sup>-</sup>	353.41, 381.44, 437.32 291.19, 413.28, 429.30

Experiment	m/z
------------	-----

TOF MS ES-	260.97, 426.99, 855.13.
TOF MS ES+	451.17

Experiment	m/z
TOF MS ES+	365.17, 469.19, 485.1

Die neuen Verbindungen und die bekannten Verbindungen können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Hemmung oder Modulierung eines  $\text{Ca}^{2+}$  - Ionenkanals (L-Typ oder L- und T-Typ) gewünscht ist, verwendet werden. Daher ist die Prophylaxe und Behandlung folgender Krankheiten erfindungsgemäß geeignet:

Bluthochdruck, Hypertrophie, idiopathische hypertrophe Cardiomyopathie, Ataxie (dynamische, lokomotorische, motorische, sensorische, zerebellare, spinale, statische, zerebrale), (familiäre hemiplegische) Migräne, angeborene Nachtblindheit, Epilepsie, Schlaganfall, Angstzustände, Morbus Alzheimer, maligne Hyperthermie, polyzystische Nephritis, Asthma, zystische Fibrose, chronisch obstruktiver Lungenkrankheit, Rhinorrhoe, Blasenkrämpfe, Harn-Inkontinenz, Myasthenie.

Alle genannten Indikationen stehen im Zusammenhang mit  $\text{Ca}^{2+}$  - Ionenkanal abhängige Erkrankungen und sind im Pschyrembel®, de Gruyter, Berlin beschrieben.

Diese Verbindungen werden des weiteren erfindungsgemäß zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) und bei Krankheiten, bei denen eine Hemmung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Einstroms in die Muskelzellen oder eine Hemmung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (Hemmung der elektromechanischen Kopplung und der Myocard-, sowie

Gefäßkontraktilität durch Hemmung der ATP- gebundenen Energiefreisetzung und damit des Tätigkeitsstoffwechsels (des Myocards und der Gefäßmuskulatur) gewünscht ist, verwendet.

Diese Verbindungen werden ferner erfindungsgemäß zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Verbesserung der Coronardurchblutung, Tonusabnahme der Widerstandsgefäße (Blutdrucksenkung) oder Minderung der linksventrikulären Nachlast gewünscht ist, verwendet; z.B. bei stabiler, belastungsinduzierbarer Angina pectoris, bei arterieller Hypertonie, Sinuatrialblock, Atrioventrikularblock, Sinusknotensyndrom oder bei Herzinsuffizienz.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls ein Arzneimittel zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, II oder III als Calcium-Antagonist.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term "Alkyl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und optional eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2- 10 Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C<sub>1-6</sub>- Alkyl z.B. C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1- Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl- butyl.

Der Term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das

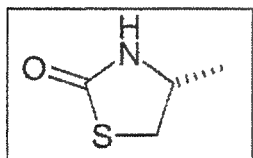
gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Chlor.

Der Term "NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>" steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

Der Term "Cycloalkyl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

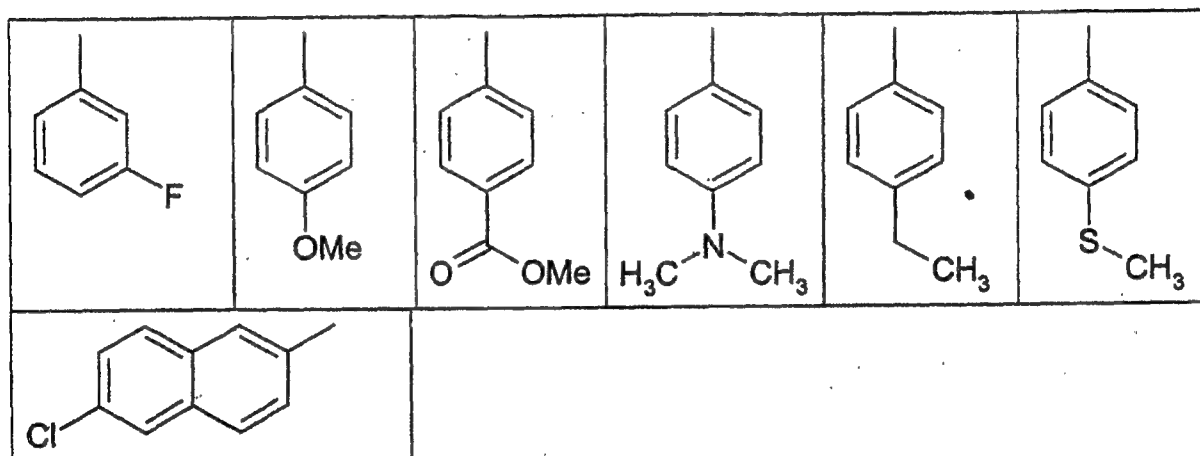
Der Term "Heterocycloalkyl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder



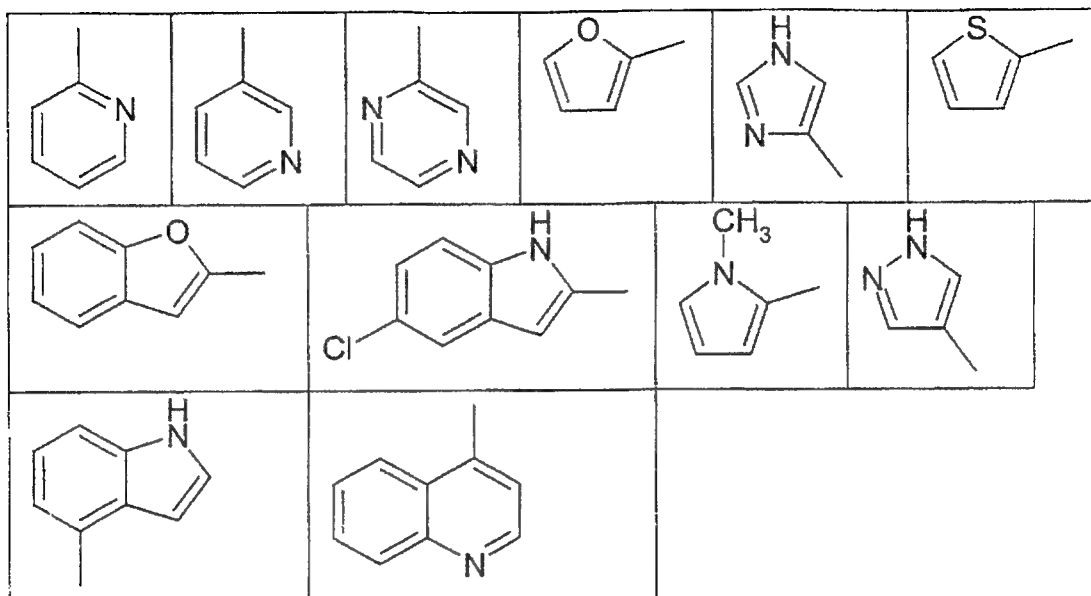
Der Term "Aryl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>,

NR11R12, Halogen haben können, wobei die Reste R11 unabhängig voneinander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



Der Term "Heteroaryl " für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OR, OR11, SR, SR11, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR11, COOR, COOR11, NR<sub>2</sub>, NHR11, NR11R12, Halogen haben können, wobei die Reste R11 unabhängig voneinander die oben angegebenen Bedeutungen haben können. Bevorzugte Heteroaryle sind:



Der Term "Ringsystem" bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I, II oder III können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind:

Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen. Die

Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel samt Hilfs- und / oder Zusatzstoffe.

#### Experimenteller Teil

#### Herstellung der Substanzen

Durch die unten angegebene Aufarbeitung von *Collybia* können einige der erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmakologischen Wirkstoffe direkt hergestellt werden. Die Derivate sind durch an sich bekannte chemische Reaktionen aus den *Collybia* Isolaten dem Fachmann semisynthetisch zugänglich oder können durch Totalsynthese hergestellt werden.

Einige Beispiele für Semisynthesen sind: Einführung eines Alkylrestes R1 kann aus dem Collybolid-1,9-en durch Umsetzung mit  $R_1_2CuLi$  erfolgen. Die Einführung eines Alkylrestes R4 kann aus dem Collybolid-5,9-en durch Umsetzung mit  $R_4_2CuLi$  erfolgen. Die Einführung verschiedener Reste R6 kann nach der Laktonöffnung von C7/C8 erfolgen.

#### Aufarbeitung von *Collybia maculata*

50 kg zerkleinerte Frischpilze der Waldpilzart *Collybia maculata* wurden mit je 10 Liter Aceton 4 mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum evaporiert und der verbleibende Rohextrakt mit jeweils 1 L Ethylacetat 10 mal digeriert. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, mit 200 g Kieselgel 60 (Macherey-Nagel) versetzt und die Mischung im Vakuum zur Trockene evaporiert. Säulenfiltration wurde in 4 gleichen Teilen an Kieselgel in kurzen Säulen (12 x 6.5) cm unternommen, indem auf eine vorhandene Schicht von 80 g Kieselgel 60 (Macherey-Nagel) jeweils  $\frac{1}{4}$  des an Kieselgel gebundenen Substanzgemisches hinzugefügt wurde. Die Chromatographie wurde zunächst mit 1,5 L Cyclohexan (Fraktion A) zur Entfettung begonnen. Danach wurde mit 1.5 L Cyclohexan/Ethylacetat (2:1; Fraktion B) und 1.5 L Ethylacetat (Fraktion C) sowie 1.5 L Ethylacetat/Methanol (9:1; Fraktion D) eluiert. Die zu untersuchenden Collybolide und deren Derivate waren nur in Fraktionen B und C enthalten. Detektion und Bestimmung des Collybolid-Gehalts der Fraktionen wurde an analytischer HPLC mit DAD-Detektor unternommen. Collybolide enthaltende Fraktionen, wurden vereinigt und zur Trockene im Vakuum evaporiert. Man erhielt ein schwarz-braunes Öl (20 g), welches in 500 ml Methanol gelöst wurde.

#### Isolierung der Collybolide

Ein weißlicher Niederschlag in der methanolischen Lösung von Fraktionen B und C, der bei Raumtemperatur ausfiel, wurde durch Zentrifugieren (2500 U/min) abgetrennt, mit 40 ml

kaltem Methanol und 30 ml kaltem Cyclohexan gewaschen.  $^1\text{H}$ -NMR Spektren des weißen Niederschlages (8 g) bestimmten die Substanz als reines Collybolid (Beispiel 1). Vom in Methanol löslichen Überstand (500 ml) wurden 100 ml entnommen und einer präparativen Chromatographie an RP-18 Material (8 $\mu$ , Säule 4.14x30 cm) unterworfen. Fraktionen eluierten mit einem isokratischen Lösungsmittelgemisch aus 46% Acetonitril und 54% Wasser bei einer Flussgeschwindigkeit von 80 ml/min. Die Detektion erfolgte bei  $\lambda = 230$  nm. Es wurden 6 Fraktionen isoliert: Fraktion 1 eluierte zwischen 1 und 14 min und enthielt bis zu 13 unterschiedliche hydrophile Collybolid-Derivate (301.2 mg). Fraktion 2 eluierte bei 15 min und enthielt die Collybolid-Derivate Beispiel 3 und Beispiel 4 (74.6 mg). Fraktion 3 (22 min) enthielt Isocollybolid (Beispiel 2) (210.0 mg), Fraktion 4 (26 min) Collybolid (Beispiel 1) (61.1 mg) und Fraktion 5 (32 min) Beispiel 5 (24.2 mg).

Die Fraktion der Collybolid-Derivate Beispiel 3 und Beispiel 4 wurde an semipräparativer Diol-Phase (Macherey-Nagel Nucleosil 100-7 OH, 7 $\mu$ , 25x2.1 cm) und einem Laufmittelgradienten von n-Hexan auf 100% Methyl-tert-butylether in 20 min bei einer Flussgeschwindigkeit von 20 ml/min aufgetrennt und ergab Beispiel 3 (45.5 mg) und Beispiel 4 (10.9 mg). Weiterhin wurde Fraktion 1 an präparativer RP-18 (8 $\mu$ , Säule 4.14x30 cm) und einem Laufmittelsystem von 1% Acetonitrilb / 99% Wasser auf 51% Acetonitril / 49% Wasser in 35 min und einer Flussgeschwindigkeit von 60 ml/min in 13 Fraktionen aufgetrennt. Diese enthielten u.a. die hydrophileren Collybolid-Derivate Beispiel 6 (6.6 mg), Beispiel 7 (9.4 mg) und Beispiel 8 (13 mg).

#### Spektroskopische Daten der isolierten Collybolide

Beispiel 1 Collybolid,

NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel CDC13):

Position	<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz) $\delta$ in ppm [Hz] 29.58 ; t	<sup>13</sup> C-NMR (125.7 MHz) $\delta$ in ppm; Multiplizität t
1	H <sub>a</sub> 1.80, m; H <sub>e</sub> 2.73, m	29.58; t
2	4.82, m	73.88; d
3	H <sub>a</sub> 1.80, m; H <sub>e</sub> 2.30, dd [5.9, 11.6]	44.60; t
4	-	42.55; s
5	2.13, m	42.13; d
6	5.70, s	68.24; d
7	5.62, s	79.69; d
8	-	170.21; s
9	3.38, dt [6.0, 13.1]	34.32; d
10	-	123.53; s
11	6.51, s	107.68; d
12	7.45, m	144.53; d
13	7.45 m	139.70; d
14	1.19, s	17.36; q
1'	-	165.76; s
2'	-	130.06; s
3'	8.00, d [7.6]	129.80; d
4'	7.45 m	128.56; d
5'	7.60, m [7.3]	133.71; d
6'	7.45, m	128.56; d
7'	8.00, d [7.6]	129.80; d
1''	-	176.56; s

Massenspektroskopie:

Experiment	m/z [M+H <sup>+</sup> ] -	[%] / Summenformel
TOF MS ES <sup>+</sup>	275.089; 397.1161	100; 10
Hochauflösung	396.1209	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey -Nagel  
ET 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD):

Zeit [min]	Fluß [ml/min] t'-	% A (Wasser, 0.1% Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

$R_t = 12.54$  min

UVmax:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40 ; 0.20

CD-Spektrum in Acetonitril : CD [nm] ( $\Delta\epsilon$ ) : 202 (0) , 210 (-10) , 227 (-12) , 235 (-18)

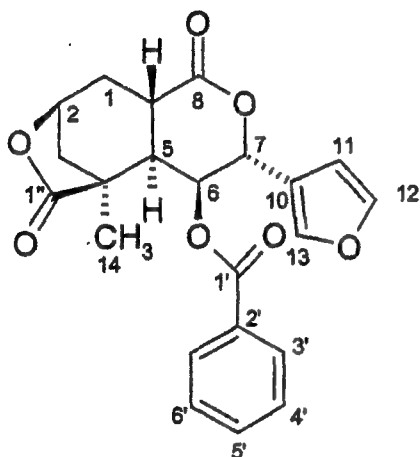


Abb. 1: Beispiel 1 (Collybolid) mit relativer Stereokonfiguration

Beispiel 2 Isocollybolid

NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel  $CDCl_3$ ) :

Position	$^1H$ -NMR (500 MHz) $\delta$ in ppm [Hz]	$^{13}C$ -NMR (125 MHz) $\delta$ in ppm Multiplizität
1	$H_a$ 2.45, m; $H_e$ 2.71, dd [7.7, 15.5]	31.10; t
2	4.85, t [5.0]	73.91; d

3	H <sub>a</sub> 2.03, d [12.1] ; H <sub>e</sub> 2.18, dd [5.0,	40.51; t
4	12.1]	41.76; s
5	-	40.23; d
6	2.62, dd [2.1, 9.1]	69.55; d
7	5.61, dd [2.1, 4.8]	75.67; d
8	5.85, d [4.8]	170.46; s
9	-	34.17; d
10	3.21;q [9.1]	123.39; s
11	-	107.42; d
12	6.40, s	144.47; d
13	7.45, m	139.93; d
14	7.45, m	20.30;q
1'	1.27, s	165.48;s
2'	-	128.57; s
3'	-	129.80; d
4'	8.00, d [7.6]	128; 62; d
5'	7.45, m	133.18; d
6'	7.55, t [7.3]	128.62; d
7'	7.45, m	129.80; d
1''	8.00, d [7.6]	178.71; s
	-	

Massenspektroskopie:

Experiment;	m/z	[%] /Summenformel
TOF MS ES <sup>+</sup>	397.1274 [M+H] <sup>+</sup> ; 414.1550	100; 65
Hochauflösung	397.1274 [M+H] <sup>+</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6

20

20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

 $R_t = 12.39$  minUV<sub>max</sub>:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

CD-Spektrum in Acetonitril : CD [nm] ( $\Delta\epsilon$ ) : 202 (-15) , 210 (-10) , 227 (-5) , 235 (-10)

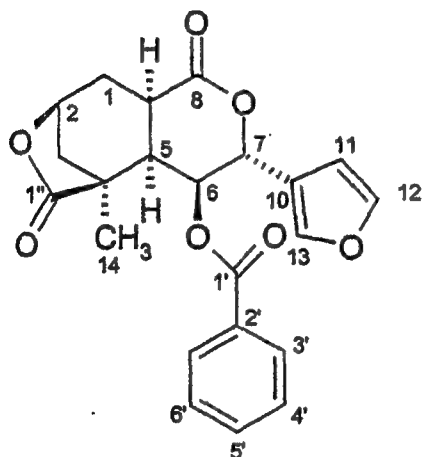


Abb. 2: Beispiel 2 (Isocollybolid) mit relativer Stereokonfiguration

Beispiel 3 1-Hydroxycollybolid

NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>):

Position	<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz) $\delta$ in ppm [Hz]	<sup>13</sup> C-NMR (125 MHz) $\delta$ in ppm; Multiplizität
1	4.74, dd [4.7, 9.4]	64.24; d
2	4.73, m	75.26; d

3	H <sub>a</sub> 2.46, d [12.3] ; H <sub>e</sub> 2.09,	38.63; t
4	dd [5.7, 12.3]	41.82; s
5	-	37.68; d
6	2.48, dd [13.8, 1.3]	68.52; d
7	5.67, s	80.14; d
8	5.66, s	169.93; s
9	-	40.92; d
10	3.34, dd [3.2, 13.8]	123.15; s
11	-	107.64; d
12	6.49, s	144.60; d
13	7.45, t [7.4]	139.74; d
14	7.44, m	17.02; q
1'	1.23, s	165.77; s
2'	-	128.58; s
3'	-	130.09; d
4'	8.00, d [7.2]	128.56; d
5'	7.46, m	133.82; d
6'	7.57, m	128.56; d
7'	7.46, m	130.09; d
1''	8.00, d [7.2]	176.58; s
	-	

Massenspektroskopie:

Experiment;	m/z	[%] /Summenformel
TOF MS ES <sup>+</sup>	435.21 [M+Na <sup>+</sup> ]	30
Hochauflösung	412.1158	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*

10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

$R_t = 12.13$  min

$UV_{max}$ :

$UV_{max}$	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

CD-Spektrum in Acetonitril : CD [nm] ( $\Delta\epsilon$ ) : 204 (-15) , 210 (-18) , 224 (+10) , 230 (-17) , 240 (-16)

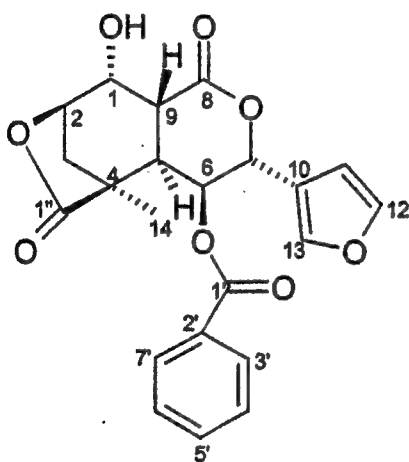


Abb. 3: Beispiel 3 (1-Hydroxycollybolid) mit relativer Stereokonfiguration

Beispiel 4 9-Hydroxycollybolid

NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel  $CDCl_3$ ):

Position	$^1H$ -NMR (500 MHz) $\delta$ in ppm [Hz]	$^{13}C$ -NMR (125 MHz) $\delta$ in ppm; Multiplizität
1	$H_a$ 2.50, dd [5.8, 16.9] ; $H_e$ 2.75, d	41.01; t
2	[16.9]	73.21; d

3	4.89, t [5.8]	36.00; t
4	H <sub>e</sub> 2.95, d [11.4] ; H <sub>a</sub> 2.06, dd	39.39; s
5	[5.8, 11.5]	46.08; d
6	-	68.54; d
7	2.61, s	77; d
8	5.61, s	172.40; s
9	5.75, d [2.2]	71.23; s
10	-	121.47; s
11	-	107.57; d
12	-	140.31; d
13	6.48, s	144.58; d
14	7.48, s	20.44; q
1'	7.50, s	165.59; s
2'	1.24, s	128.58; s
3'	-	129.87; d
4'	-	128.60; d
5'	8.00, d [7.6]	133.76; d
6'	7.45, t [7.6]	128.60; d
7'	7.58, t [7.6]	129.87; d
1''	7.45, t [7.6]	179.03; s
	8.00, d [7.6]	
	-	

Massenspektroskopie:

Experiment;	m/z	[%] /Summenformel
TOF MS ES <sup>+</sup>	435.2092 [M+Na <sup>+</sup> ]	100
Hochauflösung	412.1158	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6

20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

$R_t = 12.13$  min

$UV_{max}$ :

$UV_{max}$	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

CD-Spektrum in Acetonitril : CD [nm] ( $\Delta\epsilon$ ) : 202 (-10) , 210 (-20) , 224 (-2) , 232 (-14) , 240 (-5)

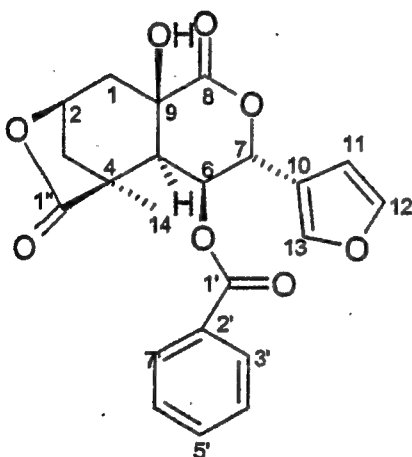


Abb. 4: Beispiel 4 (9-Hydroxycollybolid) mit relativer Stereokonfiguration

Beispiel 5 Collybolid-5,9-en

NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel  $CDCl_3$ )

Position	$^1H$ -NMR (500 MHz) $\delta$ in ppm [Hz]	$^{13}C$ -NMR (125 MHz) $\delta$ in ppm; Multiplizität
1	3.06, dd [2.2, 19.7]; 2.65, dd [2.2,	30.08; t
2	19.7]	72.68; d
3	4.94, dt [2.2, 5.4]	39.87; t

4	2.00, dd [3.9, 11.6] ; 2.33, dd [5.4,	44.69; s
5	11.6]	145.25; s
6	-	64.79; d
7	-	75.36; d
8	5.86, s	161.58; s
9	5.78, s	128.53; s
10	-	122.22; s
11	-	107.70; d
12	-	139.72; d
13	6.42, d [0.7]	144.30; d
14	7.41, d [0.7]	15.67; q
1'	7.44, s	166.12; s
2'	1.38, s	128.53; s
3'	-	130.24; d
4'	-	128.62; d
5'	8.02, dd [7.2, 1.3]	133.94; d
6'	7.44, m	128.62; d
7'	7.59, dd [7.5, 1.3]	130.24; d
1''	7.44, m	175.48; s
	8.02, dd [7.2, 1.3]	
	-	

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

R<sub>t</sub>= 12.80 min

Massenspektroskopie:

Experiment;	m/z	[%] /Summenformel
TOF MS ES <sup>+</sup>	390.21, 392.23, 394.25 [M <sup>+</sup> ], 410.25, 216.22	55, 100, 45, 95, 65
Hochauflösung	394.1053	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>

UV<sub>max</sub>:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

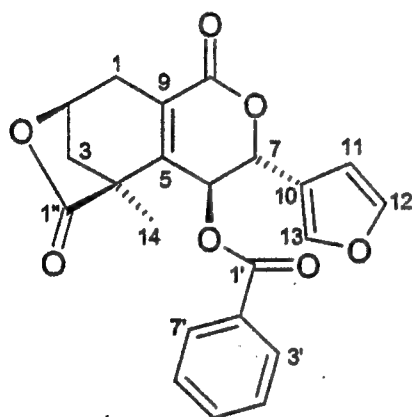


Abb. 5: Beispiel 5 (Collybolid-5,9-en) mit relativer Stereokonfiguration

Beispiel 6 Collybolid-Derivat-A

Peak-Listing 1H-NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel CD<sub>3</sub>OD)

F1=8.221ppm, F2=1.034ppm, MI=0.40cm, MAXI=10000.00cm,  
PC=1.000

#	FREQUENCY		INTENSITY
	[Hz]		[PPM]
1	3980.023	7.9580	1.25
2	3972.902	7.9437	1.25
3	3971.729	7.9414	1.20
4	3950.150	7.8982	5.48
5	3942.819	7.8836	6.39
6	941.777	7.8815	6.68

7	3934.069	7.8661	1.62	
8	3933.113	7.8642	1.51	
9	3768.623	7.5353	1.56	
10	3761.138	7.5203	3.85	
11	3753.768	7.5056	2.54	
12	3719.267	7.4366	0.82	
13	3712.021	7.4221	0.78	
14	3706.485	7.4110	4.34	
15	3698.616	7.3953	7.26	
16	3691.110	7.3803	4.38	
17	3683.876	7.3658	1.61	
18	3676.522	7.3511	0.63	
19	3634.884	7.2679	6.40	
20	3633.310	7.2647	5.16	
21	3630.006	7.2581	6.42	
22	3180.558	6.3595	5.08	
23	3179.156	6.3567	5.22	
24	2778.248	5.5551	2.80	
25	2768.702	5.5360	3.03	
26	2431.644	4.8620	60.00	H <sub>2</sub> O in Methanol-d <sub>4</sub>
27	2366.962	4.7327	1.58	
28	2361.923	4.7226	2.32	
29	2357.141	4.7131	1.77	
30	2343.872	4.6865	2.93	
31	2334.397	4.6676	3.02	
32	2269.478	4.5378	0.46	
33	2263.590	4.5260	0.69	
34	2259.117	4.5171	0.53	
35	2174.589	4.3480	0.71	
36	2169.848	4.3386	0.42	
37	1911.089	3.8212	0.51	
38	1907.737	3.8145	0.42	
39	1903.787	3.8066	0.41	
40	1900.200	3.7994	0.45	
41	1893.724	3.7865	0.55	
42	1890.123	3.7793	0.43	
43	1884.889	3.7688	0.56	
44	1875.912	3.7508	0.56	
45	1861.243	3.7215	0.51	
46	1854.546	3.7081	0.68	
47	1847.943	3.6949	0.60	
48	1843.026	3.6851	0.49	
49	1832.129	3.6633	0.40	
50	1825.624	3.6503	0.43	
51	1820.372	3.6398	0.45	
52	1670.030	3.3392	5.35	
53	1653.772	3.3067	4.82	Methanol-d <sub>4</sub>
54	1652.183	3.3035	9.97	Methanol-d <sub>4</sub>
55	1650.612	3.3004	15.40	Methanol-d <sub>4</sub>
56	1649.088	3.2973	12.38	Methanol-d <sub>4</sub>
57	1647.487	3.2941	7.45	Methanol-d <sub>4</sub>
58	1631.135	3.2614	1.50	
59	1607.450	3.2141	0.77	
60	1603.222	3.2056	0.48	

61	1600.021	3.1992	0.98
62	1594.030	3.1872	2.14
63	1583.313	3.1658	1.28
64	1576.326	3.1518	1.23
65	1565.031	3.1292	0.63
66	1449.988	2.8992	0.63
67	1438.383	2.8760	0.56
68	1412.976	2.8252	2.74
69	1401.797	2.8029	2.41
70	1321.458	2.6422	0.83
71	1309.336	2.6180	0.89
72	1258.242	2.5158	0.94
73	1251.136	2.5016	1.06
74	1244.425	2.4882	1.04
75	1133.653	2.2667	1.05
76	1129.300	2.2580	1.03
77	1127.537	2.2545	1.11
78	1123.651	2.2467	1.46
79	1121.899	2.2432	1.54
80	1117.495	2.2344	1.46
81	1115.875	2.2312	1.48
82	1069.231	2.1379	3.92
83	1057.481	2.1144	2.82
84	1033.385	2.0662	0.48
85	1027.470	2.0544	0.53
86	1021.423	2.0423	0.52
87	1015.354	2.0302	0.48
88	1012.784	2.0250	0.52
89	963.995	1.9275	2.95
90	931.432	1.8624	1.41
91	918.538	1.8366	1.80
92	906.098	1.8117	1.29
93	688.544	1.3767	21.82
94	681.705	1.3631	10.64
95	677.735	1.3551	3.29
96	675.283	1.3502	5.90
97	670.330	1.3403	2.04
98	650.095	1.2999	0.52
99	639.917	1.2795	1.53

Massenspektroskopie :

Experiment	m/z	[%]
EI <sup>+</sup>	104.79, 122.01, 196.08, 274.12, 292.13	85, 40, 100, 55, 15
TOF MS ES <sup>+</sup>	130.21, 224.19, 245.18, 353.41, 381.44, 437.32	30, 45, 15, 60, 100, 15

TOF MS ES <sup>-</sup>	291.19, 413.28, 429.30	10, 100, 45
------------------------	---------------------------	-------------

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

R<sub>t</sub> = 8.00 min

UV<sub>max</sub>:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

Beispiel 7 Collybolid-Derivat-B

Peak-Listing <sup>1</sup>H-NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>)

Point	ppm	Hz	
FROM*	35466 8.050	4.026.172	
TO*	60014-0.162	-80.985	
1 35752	7.954	3.978.173	
13.704			
2 35794	7.940	3.971.199	
14.286			
3 36930	7.560	3.781.202	5.024
4 36966	7.548	3.775.180	8.480
5 37010	7.534	3.767.832	6.387
6 37344	7.422	3.711.937	
11.114			
7 37386	7.408	3.704.879	
16.777			
8 37426	7.394	3.698.132	
11.246			
9 37886	7.241	3.621.193	
59.544 CDCl <sub>3</sub>			

10	42070	5.841	2.921.230	5.898
11	42080	5.838	2.919.548	5.755
12	42612	5.659	2.830.407	5.929
13	42620	5.657	2.829.181	5.972
14	45190	4.797	2.399.218	6.991
15	47708	3.955	1.977.888	3.693
16	49180	3.462	1.731.636	
55.890	H <sub>2</sub> O in CDCl <sub>3</sub>			
17	49478	3.363	1.681.799	4.370
18	49504	3.354	1.677.421	4.458
19	51498	2.687	1.343.793	9.207
20	51570	2.663	1.331.762	6.035
21	51694	2.621	1.310.943	3.704
22	52306	2.417	1.208.626	3.322
23	52326	2.410	1.205.289	3.223
24	52338	2.406	1.203.292	3.226
25	52356	2.400	1.200.241	3.732
26	52468	2.362	1.181.541	5.258
27	52504	2.350	1.175.518	5.507
28	52518	2.346	1.173.084	6.172
29	52546	2.336	1.168.462	5.442
30	52556	2.333	1.166.718	5.376
31	52642	2.304	1.152.408	3.978
32	52668	2.295	1.147.920	4.326
33	52704	2.283	1.142.014	3.692
34	52714	2.280	1.140.380	3.382
35	52722	2.277	1.139.001	3.625
36	52736	2.273	1.136.658	3.681
37	52746	2.269	1.135.016	3.575
38	52756	2.266	1.133.271	3.838
39	52792	2.254	1.127.224	3.843
40	52818	2.245	1.122.917	3.735
41	52834	2.240	1.120.229	3.800
42	52846	2.236	1.118.274	3.687
43	52862	2.231	1.115.590	3.745
44	52868	2.229	1.114.595	3.575
45	52886	2.223	1.111.551	3.661
46	52912	2.214	1.107.232	3.637
47	52924	2.210	1.105.229	3.563
48	52932	2.207	1.103.889	3.541
49	52942	2.204	1.102.120	3.955
50	52964	2.197	1.098.543	3.604
51	52972	2.194	1.097.217	3.431
52	53096	2.152	1.076.373	6.801
53	53138	2.138	1.069.399	6.932
54	53246	2.102	1.051.355	3.760
55	53268	2.095	1.047.549	4.316
56	53348	2.068	1.034.171	7.145
57	53414	2.046	1.023.121	6.106
58	53502	2.016	1.008.510	3.267
59	55534	1.337	668.549	3.858

60	55562	1.327	663.817	4.197
61	55694	1.283	641.641	
26.544				
62	55850	1.231	615.671	7.504
63	55994	1.183	591.582	3.285
64	56174	1.122	561.390	4.114
65	59600-0.024		-11.761 116.248	

Massenspektroskopie:

Experiment	m/z	[%]
TOF MS ES <sup>-</sup>	260.97, 426.99, 855.13	25, 100, 30
TOF MS ES <sup>+</sup>	451.17	100

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

R<sub>t</sub>= 10.95 minUV<sub>max</sub>:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

## Beispiel 8 Collybolid-Derivat-C

Peak-Listing <sup>1</sup>H-NMR (Bruker DRX 500, Lösungsmittel CD<sub>3</sub>.OD):

F1 =10 000ppm. F2=0.000ppm. MI=0.40cm, MAXI=10000.00cm, PC=1.000			
#	ADDRESS [Hz]	FREQUENCY [PPM]	INTENSITY
1	4012.264	8.0224	1.72
2	4004.794	8.0075	1.80

3	3977.690	7.9533	1.05	
4	3970.432	7.9388	1.02	
5	3798.002	7.5940	0.53	
6	3790.633	7.5793	1.00	
7	3783.083	7.5642	0.67	
8	3736.178	7.4704	1.47	
9	3728.459	7.4550	2.13	
10	3720.885	7.4398	1.25	
11	3714.058	7.4262	0.76	
12	3706.723	7.4115	0.54	
13	3688.209	7.3745	0.79	
14	3680.575	7.3592	1.08	
15	3673.368	7.3448	0.45	
16	2992.388	5.9832	0.92	
17	2849.766	5.6981	0.84	
18	2840.444	5.6794	0.86	
19	2434.296	4.8673	100.00	H <sub>2</sub> O in Methanol-d <sub>4</sub>
20	2370.904	4.7406	0.75	
21	2366.269	4.7313	0.93	
22	2361.218	4.7212	0.64	
23	2330.080	4.6589	0.67	
24	2320.948	4.6407	0.63	
25	1669.768	3.3387	1.09	
26	1653.452	3.3060	11.17	Methanol-d <sub>4</sub>
27	1651.920	3.3030	18.93	Methanol-d <sub>4</sub>
28	1650.348	3.2998	24.99	Methanol-d <sub>4</sub>
29	1648.755	3.2967	18.12	Methanol-d <sub>4</sub>
30	1647.160	3.2935	9.57	Methanol-d <sub>4</sub>
31	1403.938	2.8071	0.83	
32	1392.908	2.7851	0.74	
33	1255.978	2.5113	0.43	
34	1249.775	2.4989	0.46	
35	1241.581	2.4825	0.45	
36	1135.702	2.2708	0.52	
37	1130.856	2.2611	0.55	
38	1129.058	2.2575	0.54	
39	1125.187	2.2498	0.67	
40	1118.979	2.2374	0.66	
41	1066.517	2.1325	1.25	
42	1054.744	2.1089	0.97	
43	1026.648	2.0528	0.47	
44	1025.746	2.0510	0.47	
45	1012.735	2.0249	0.64	
46	963.356	1.9262	0.69	
47	960.316	1.9201	1.70	
48	929.276	1.8581	0.46	
49	917.006	1.8335	0.64	
50	904.279	1.8081	0.45	

51	681.656	1.3630	5.63
52	673.863	1.3474	0.69
53	667.660	1.3350	0.61
54	659.961	1.3196	0.67
55	653.277	1.3062	0.60
56	639.565	1.2788	1.64
57	620.446	1.2406	0.48
58	452.563	0.9049	0.40

Massenspektroskopie:

Experiment	m/z	[%]
TOF MS ES <sup>+</sup>	365.17, 469.19, 485.18	30, 100, 35

Retentionszeit an analytischer HPLC (Säule: Macherey-Nagel ET 5 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD) :

Zeit [min]	Fluß [ml/min]	% A (Wasser, 0,1 % Acetonitril)	% B (Acetonitril)	Curve
0	1.00	100	0	*
10	1.00	0	100	6
20	1.00	0	100	6
25	1.00	100	0	6

R<sub>t</sub>= 12.00 min

UV<sub>max</sub>:

UVmax	Rel. Absorbtion
232; 275	2.40; 0.20

CD-Spektrum in Acetonitril : CD [nm] ( $\Delta\epsilon$ ) : 203 (+20) , 210 (+5) ,  
224 (-20) , 232 (-40) , 245 (-15)

Beispiel 9

Pharmakologische Tests

Die Testung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte gemäß der Versuchsanordnung von M. Cattaruzza et al. in British J. Pharm. 2000, 129, 1155-1162.

Die relative Wirkstärke als L-Typ Calcium Kanal hemmender erfindungsgemäßer Verbindungen ist: Beispiel 1 > Beispiel 3, Beispiel 4, Beispiel 2 > Beispiel 6, Beispiel 7. Beispiel 1 zeigt vergleichbare Aktivität wie Nifedipin.

Der Nachweis der Aktivität auf einen Calcium Kanal erfolgte wie folgt:

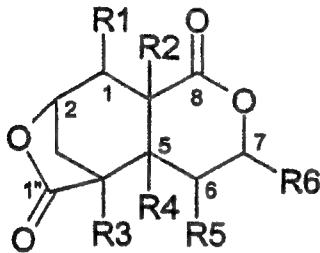
Testsystem: Isometrische Kontraktion frisch isolierter Gefäßsegmente der Aorta der Ratte nach folgendem Prinzip: Depolarisation glatter Gefäßmuskelzellen, welche oberhalb eines Schwellenwertes von - 40 mV zur Aktivierung des L-Typ Calciumkanals in diesen Zellen führt und zu einem Einstrom von Calcium mit nachfolgender Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen. Blockade des L-Typ Calciumkanals reduziert den Calziumeinstrom und damit die intrazelluläre Calcium-Konzentration; die glatten Gefäßmuskeln relaxieren mit Abfall des Gefäßtonus. Die getesteten erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Veränderung oder Abnahme des Gefäßtonus.

Versuchsanordnung: Frisch isolierte 5-7 mm breite Segmente der Aorta von Wistar-Ratten wurden mechanisch denudiert, zwischen einem Kraftaufnehmer und einer Mikrometerschraube eingespannt und mit warmer (37°C), oxygenierter (PO<sub>2</sub>>400 mmHg) Krebs-Henseleit-Lösung (NaCl 119 mM, KCl 4,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,1 mM, MgSO<sub>4</sub> 2,5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, Glucose 1,2 mM, 26 µM EDTA, 1 µM Diclofenac, pH 7,4) superfundiert (Fluß 1 ml/min). Die Gefäßsegmente wurden im Anschluss an eine Äquilibrierungsphase von 30 Minuten Dauer passiv gedehnt (im Durchschnitt um einen Betrag, der durch ein 3g schweres Gewicht ausgelösten Auslenkung am Kraftaufnehmer entspricht) und für weitere 30 Minuten äquilibriert. Anschließend wurde

die Superfusionslösung gegen eine Kalium angereicherte Krebs-Henseleit-Lösung ausgetauscht (53 mM NaCl anstatt 119 mM und 66 mM KCl anstatt 4,7 mM KCl). Die daraufhin von den Gefäßsegmenten aktiv entwickelte Spannung entsprach im Durchschnitt 3 g Gewicht. Nach Erreichen einer stabilen Konstriktion wurden der L-Typ Calciumblocker Nifedipin oder die erfindungsgemäßen Verbindungen als Bolus in Dosierungen von 10 pmol bis 30 nmol appliziert und die jeweils resultierenden Veränderung im Gefäßtonus registriert. Dabei wurde größter Wert auf einen ausreichenden Zeitabstand zwischen den einzelnen Applikationen gelegt. Alle erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in DMSO gelöst und entsprechend verdünnt, wobei jeweils 10 µl dieser Lösungen als Bolus appliziert wurden. Vergleichsinjektionen von 10 µl reinem DMSO hatten keinen signifikanten Effekt auf den Tonus der vorkontrahierten Gefäßsysteme. Die Registrierung der Tonusänderung erfolgte mit einem PC-gestützten Analysesystem. Die Versuchsanordnung ist in M. Cattaruzza et al. (supra) veröffentlicht.

## Patentansprüche

## 1. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I



wobei

R1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, OH, OR11, C1-C6-Alkylhydroxy, C1-C6-Alkyl-OR11, NH2, NHR11, NR11R12, Halogen, Cycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C1-C4-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C1-C4-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R13,

R2 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, OH, OR21, C1-C6-Alkylhydroxy, C1-C6-Alkyl-OR21, NH2, NHR21, NR21R22, Halogen, Cycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C1-C4-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C1-C4-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R23,

R1 und R2 gemeinsam eine Bindung sein können,

R3 CH3,

R4 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, OH, OR41, C1-C6-Alkylhydroxy, C1-C6-Alkyl-OR41, NH2, NHR41, NR41R42, Halogen,

R2 und R4 gemeinsam eine Bindung sein können,

R5 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, OH, OR51, C1-C6-Alkylhydroxy, C1-C6-Alkyl-OR51, NH<sub>2</sub>, NHR51, NR51R52, Halogen, Cycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C1-C4-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C1-C4-Alkyl-Heteroaryl, O(CX)Y-R53,

R4 und R5 gemeinsam eine Bindung sein können,

R6 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, OH, OR61, C1-C6-Alkylhydroxy, C1-C6-Alkyl-OR61, NH<sub>2</sub>, NHR61, NR61R62, Halogen, Cycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C1-C4-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C1-C4-Alkyl-Heteroaryl,

R11, R12, R21, R22, R31, R32, R41, R42, R51, R52, R61, R62 unabhängig voneinander C1-C6-Alkyl oder C1-C6-Alkylhydroxy,

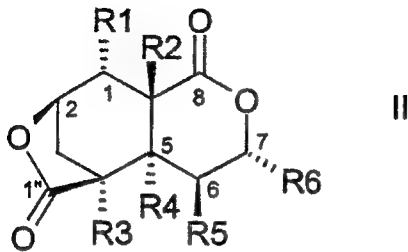
R13, R23 und R53 unabhängig voneinander C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkylhydroxy, Cycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C1-C4-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C1-C4-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C1-C4-Alkyl-Heteroaryl

X unabhängig voneinander in verschiedenen Resten O oder S,

Y unabhängig voneinander in verschiedenen Resten O, NH oder eine Bindung,

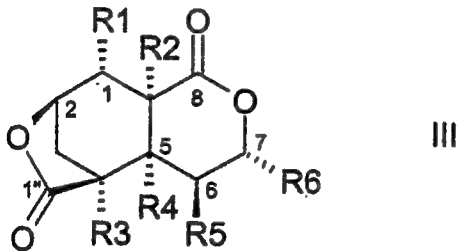
bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

2. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel II



wobei die Bedeutung der Reste R1-R62 gemäß Anspruch 1 ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

3. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel III



wobei die Bedeutung der Reste R1-R62 gemäß Anspruch 1 ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

4. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

R1 Wasserstoff, OH,

R2 Wasserstoff, OH,

R1 und R2 gemeinsam eine Bindung sein können,

R4 Wasserstoff,

R2 und R4 gemeinsam eine Bindung sein können,

R5 Wasserstoff, OH, O(CO)R53,

R6 Furan,

R53 C1-C6-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und  
Heterocycloalkyl

bedeutet.

5. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Hemmung des Ca<sup>2+</sup>-Kanals gewünscht ist.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, die außerdem noch weitere Wirkstoffe, die einen Ca<sup>2+</sup>-Kanal hemmen enthalten.

7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Prophylaxe und Behandlung von Ca<sup>2+</sup> - Ionenkanal abhängigen Erkrankungen, insbesondere Bluthochdruck, Hypertrophie, idiopathische hypertrophe Cardiomyopathie, Ataxie, insbesondere dynamische, lokomotorische, motorische, sensorische, zerebellare, spinale, statische, zerebrale Ataxie, Migräne, insbesondere familiäre hemiplegische Migräne, angeborene Nachtblindheit, Epilepsie, Schlaganfall, Angstzustände, Morbus Alzheimer, maligne Hyperthermie, polyzystische Nephritis, Asthma, zystische Fibrose, chronisch obstruktiver Lungenkrankheit, Rhinorrhoe, Blasenkrämpfe, Harn-Inkontinenz, Myasthenie.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Krankheiten des

zentralen Nervensystems und bei Krankheiten, bei denen eine Hemmung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Einstroms in die Muskelzellen oder eine Hemmung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum gewünscht ist.

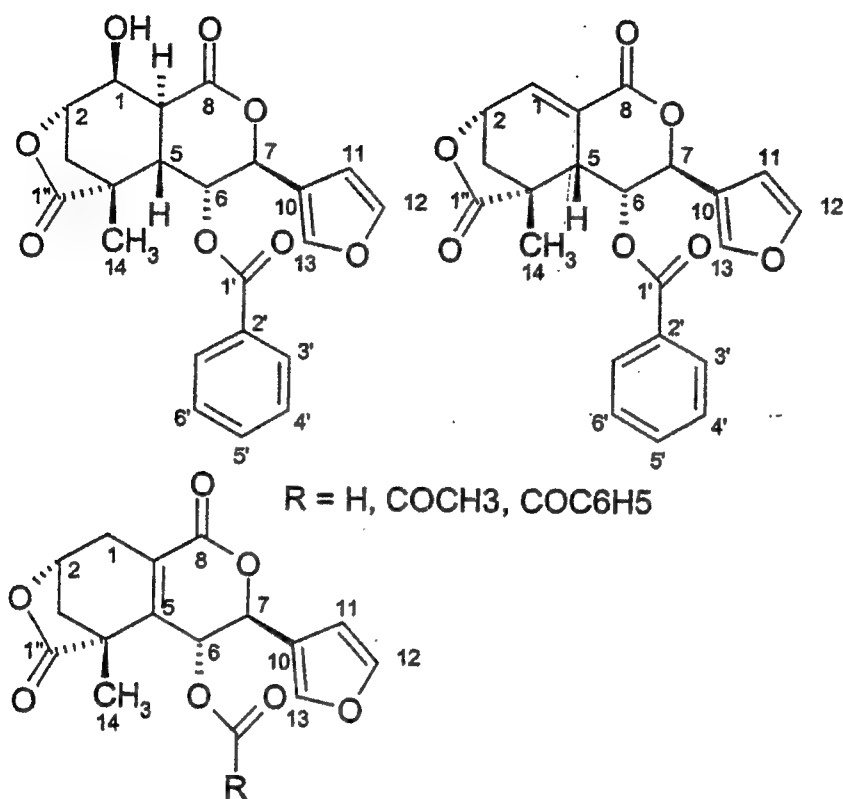
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Verbesserung der Coronardurchblutung, Tonusabnahme der Widerstandsgefäße (Blutdrucksenkung) oder Minderung der linksventrikulären Nachlast gewünscht ist, insbesondere Angina pectoris, bei arterieller Hypertonie, Sinuatrialblock, Atrioventrikularblock, Sinusknotensyndrom oder bei Herzinsuffizienz.

10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Calcium-Ionenkanal ein L-Typ ist.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Calcium-Antagonist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11 samt Hilfs- und / oder Zusatzstoffe.

13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 unter der Voraussetzung, dass die Verbindung nicht Collybolid, Isocollybolid, Desoxycollybolidol, Epicollybolid oder eine der folgenden Verbindungen ist:



14. Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Hydroxycollybolid, 9-Hydroxycollybolid, Collybolid-5,9-en, Collybolid-1,9-en, Verbindungen isolierbar aus *Collybia maculata* und mit einem der folgenden Massenspektren:

Experiment	m/z
EI+	104.79, 122.01, 196.08,
TOF MS ES+	274.12, 292.13
	130.21, 224.19, 245.18,
TOF MS ES-	353.41, 381.44, 437.32
	291.19, 413.28, 429.30

Experiment	m/z
TOF MS ES-	260.97, 426.99, 855.13
TOF MS ES+	451.17

Experiment	m/z
------------	-----

TOF MS ES+	365.17, 469.19, 485.18
------------	------------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/013332

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/352 A61K31/4164 A61K31/44 A61K31/38 C07D493/08  
//(C07D493/08, 311:00, 307:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CASTRONOVO, F. ET AL: "Fungal metabolites. Part 45: The sesquiterpenes of Collybia maculata and Collybia peronata" TETRAHEDRON, 57(14), 2791-2798 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2001, XP004232241 figures 1-8	13,14
A	FOGEDAL, MATS ET AL: "Deoxycollybolidol, a sesquiterpene from Collybia peronata" PHYTOCHEMISTRY, 25(11), 2661-3 CODEN: PYTCAS; ISSN: 0031-9422, 1986, XP008043663 figures 1-4	13,14
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2005

Date of mailing of the international search report

11/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013332

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BUI, A. M. ET AL: "Isolation and structural analysis of collybolide, a novel sesquiterpene extracted from Collybia maculata. Carbon-13 NMR of lactones"</p> <p>TETRAHEDRON , 30(11), 1327-36 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1974, XP008043662</p> <p>page 1328; figures 1-3,b</p> <p>page 1331; figures 5,6a,6b</p> <p>-----</p>	13,14
A	<p>VARIOUS: "Merck index"</p> <p>2001, MERCK &amp; CO. , WHITEHOUSE STATION, NJ , XP002319402</p> <p>paragraph '6555!</p> <p>-----</p>	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/013332

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/352 A61K31/4164 A61K31/44 A61K31/38 C07D493/08  
/(C07D493/08, 311:00, 307:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CASTRONOVO, F. ET AL: "Fungal metabolites. Part 45: The sesquiterpenes of Collybia maculata and Collybia peronata" TETRAHEDRON, 57(14), 2791-2798 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2001, XP004232241 Abbildungen 1-8	13, 14
A	FOGEDAL, MATS ET AL: "Deoxycollybolideol, a sesquiterpene from Collybia peronata" PHYTOCHEMISTRY, 25(11), 2661-3 CODEN: PYTCAS; ISSN: 0031-9422, 1986, XP008043663 Abbildungen 1-4	13, 14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BUI, A. M. ET AL: "Isolation and structural analysis of collybolide, a novel sesquiterpene extracted from Collybia maculata. Carbon-13 NMR of lactones" TETRAHEDRON , 30(11), 1327-36 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1974, XP008043662 Seite 1328; Abbildungen 1-3,b Seite 1331; Abbildungen 5,6a,6b -----	13,14
A	VARIOUS: "Merck index" 2001, MERCK & CO. , WHITEHOUSE STATION, NJ , XP002319402 Absatz '6555! -----	